Eine Synthese von Oestron-Isomeren

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt am 18. April von

Kurt Wunderlich

aus Ulm a. d. Donau

Würzburg 1939.

Buchdruckerei Richard Mayr.

Berichterstatter:

Dozent Dr. W. Bockemüller.

Professor Dr. F. G. Fischer.

Dem Andenken meiner lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0031

Vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität Würzburg auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Dozenten Dr. W. Bockemüller in der Zeit vom 24. April 1937 bis 18. März 1939 ausgeführt.

Herrn Dozent Dr. W. Bockemüller möchte ich für sein mir stets gezeigtes Wohlwollen und die Förderung, die er meiner Arbeit durch seine vielen Anregungen und Ratschläge angedeihen ließ, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. F. G. Fischer danke ich gleichfalls für das meiner Arbeit erwiesene Interesse.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Allgemeiner Teil:

Einleitung 9

Diensynthese mit 1-Vinyl-3,4-dihydronaphthalin Anlagerung von 1-Methyl-cyclopenten-on-5 10

Bildung von 1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1 13

Reduktion und Wasserabspaltung zum 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin 17

Diensynthesen mit 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin
Anlagerung von Maleinsäureanhydrid 17
Anlagerung von 1-Methyl-cyclopenten-on-5 18
a) Reinigung des Kondensationsproduktes über das Semicarbazon 19
b) Entmethylierung des Kondensationsproduktes 20
Physiologische Wirksamkeit des Ketophenols 21

Isomerieübersicht 21

Selendehydrierung zum 7 - Methoxy - x'- methyl - 1,2 - cyclopentanophenanthren 22

Experimenteller Teil:

Tetrahydro-β-naphthol 25

6-Methoxytetralin 25

6-Methoxytetralon 26

1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1 26

1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin 27

Anlagerung von 1-Methyl-cylopenten-on-5 an 1-Vinyl-3,4-dihydronaphthalin 28

7-Methoxy-hexahydrophenanthrendicarbonsäureanhydrid . . . 30

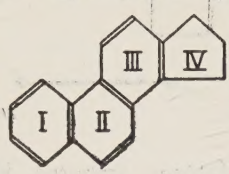
Anlagerung von 1-Methyl-cyclopenten-on-5 an 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin
a) Bildung des Kondensationsproduktes 30
b) Semicarbazon 31
c) Spaltung des Semicarbazons und Hydrierung 31
d) 2,4-Dinitro-phenylhydrazon 32

Entmethylierung zum Keto-Phenol 33

7-Methoxy-x'-methyl-cyclopentanophenanthren 33
a) Reduktion des Methyläthers 33
b) Wasserabspaltung 3
c) Selendehydrierung 34

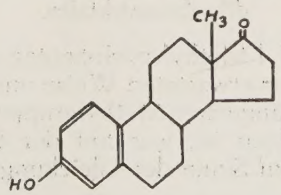
Allgemeiner Teil.

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt- daß eine ganze Reihe von Stoffen mit physiologisch durchaus verschiedener Wirksamkeit ihrer chemischen Struktur nach Derivate des teilweise oder ganz hydrierten Cyclopentanophenanthrens sind:



Die Sterine und Gallensäuren, das Vitamin D_2, das Hormon der Nebennierenrinde, die pflanzlichen Herzgifte und das Krötengift, endlich die Gruppen der Sexualhormone sind Abkömmlinge dieses tetracyclischen Ringsystems. Die Sexualhormone können entweder aus tierischen Organen bezw. Ausscheidungsprodukten isoliert werden, oder sie entstehen durch Abbau von Zoo- und Phyto-Sterinen, wie z. B. das Androsteron aus Cholesterin[1]) oder das Progesteron aus Stigmasterin[2]) oder Cholesterin[3]). Die künstliche Herstellung von Oestron erscheint jedoch auf diesem Wege aussichtslos, weil im Oestron der Ring I — zum Unterschied von den Hormonen Androsteron und Progesteron, sowie den Sterinen — aromatisch ist. Abgesehen davon, daß man eine hormonähnliche physiologische Wirkung gewisser körperfremder Substanzen[4]) nachweisen konnte, ist es bisher noch nicht gelungen, das Kohlenstoffgerüst des Cyklopentanophenanthrens mit angulärer Methylgruppe oder eines der Sexualhormone aus kleinen Bausteinen aufzubauen.

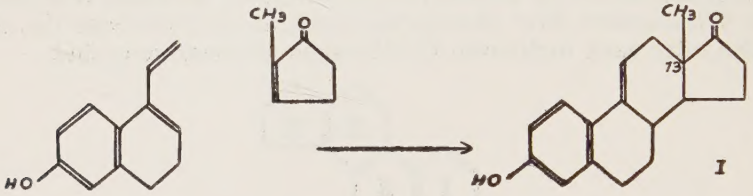
In diesem Zusammenhang erschien die experimentelle Prüfung einer Vorstellung reizvoll, nach der eine Synthese des Oestrons,



1) L. Ruzicka, Helv. 17, 1395 (1934).
2) A. Butenandt und J. Schmidt, B. 67, 1901 (1934).
3) A. Butenandt und J. Schmidt, B. 72, 182 (1939).
4) L. Fieser, E. B. Herschberg, Am. Soc. 57, 1851 (1935); vgl. auch Zusammenstellung in Gilman, Org. Chemistry, p. 1365.

eines der weiblichen Sexualhormone, aus einfachen Verbindungen möglich sein konnte.

Bei der Betrachtung der Konstitution des Oestrons scheint die Möglichkeit zu bestehen, durch Diensynthese aus 1-Vinyl-6-oxy-3,4-dihydronaphtalin und 1-Methyl-cyclopenten-on-5 nach der Reaktion



einen um 2 Wasserstoffatome ärmeren Körper (I) zu erhalten. Wenn man vorläufig davon absieht, ob sich das Methylcyclopentenon so an das Vinyldihydronaphtalinderivat anlagert, daß sich die seitenständige Methylgruppe des Methylcyclopentenons in dem Addukt wirklich an das Kohlenstoffatom 13 knüpft und ohne zu diskutieren, welche Konfiguration das Additionsprodukt besitzt, ergaben sich für den Beginn dieser Arbeitsrichtung zwei Fragen:

1. Ist das Vinyldihydronapthtalin und seine Derivate darstellbar und
2. reagieren diese Dienkörper mit Methylcyclopentenon?

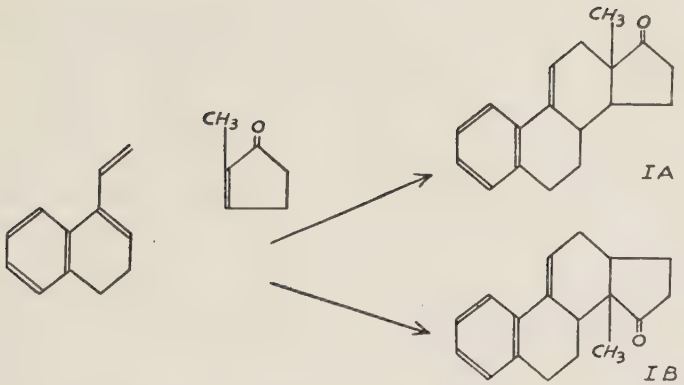
Die Beantwortung der ersten Frage erfolgte grundsätzlich durch Bockemüller und Tahsin[5]), denen es gelang, das 1-Vinyl-3,4-dihydronaphtalin durch Anlagerung von Acetylen an α-Tetralon, Hydrierung zum Vinylkörper und Wasserabspaltung zum Dien darzustellen.

Der Klärung der zweiten Frage galten die ersten Versuche vorliegender Arbeit.

Anlagerung von 1-Methyl-cyclopenten-on-5- an 1-Vinyl-3,4-dihydronaphtalin.

Es zeigte sich, daß 1-Methyl-cyclopenten-on-5 mit 1-Vinyl-3,4-dihydro-naphtalin in der erwarteten Weise unter Bildung eines polycyclischen Ketons mit angulärer Methylgruppe reagiert; da das Dien nicht symmetrisch gebaut ist, war mit der Bildung von Strukturisomeren zu rechnen im Sinne der Gleichung:

5) Diss. C. Tahsin-Dikmen, Würzburg 1936.



Die Klärung dieser Frage, ob Körper der Konstitution IA oder IB oder beide nebeneinander entstehen, wurde später in Angriff genommen.

Zur Durchführung der Reaktion war es erforderlich, das Dien mit der 5fachen Menge Methylcyclopentenon in Gegenwart von wenig Pyrogallol 22 Stunden im Einschlußrohr auf 200° zu erhitzen.

Die Zugabe des Pyrogallols hatte sich schon bei der Destillation des Diens als vorteilhaft erwiesen, um unerwünschte Polymerisation zu vermeiden. Im Falle der Diensynthese des l-Vinyl-3,4-dihydronaphtalins und seiner Derivate mit Methylcyclopentenon gelang es durch die Gegenwart von Pyrogallol, einerseits das Dien zu stabilisieren, während andererseits die Reaktion des Diens mit dem Methyl-cyclopentenon dadurch nicht beeinträchtigt wurde.

Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Methylcyclopentenons bei 12 mm Hg erhält man beim weiteren Fraktionieren im Hochvakuum zwei Fraktionen:

I. Kp. 0,05 zwischen 60—140° ein blaßgelbes, leicht bewegliches Oel.
II. Kp. 0,05 zwischen 140—190° (Hauptmenge 160—180°), ein gelbes, sehr zähes Oel.

Fraktion I gab ein tiefrotes, kristallines 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon, das aus Eisessig umkristallisiert bei 248° unter Zersetzung schmolz. Die Analyse zeigte, daß es sich um das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Kondensationsproduktes aus 2 Molekülen Methylcyclopentenon handelt im Sinne der Gleichung:

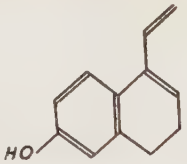
$$2\,C_6H_8O \rightarrow C_{12}H_{14}O + H_2O^{6)}$$

6) Die Konstitution dieses Kondensationsproduktes ist noch unbekannt.

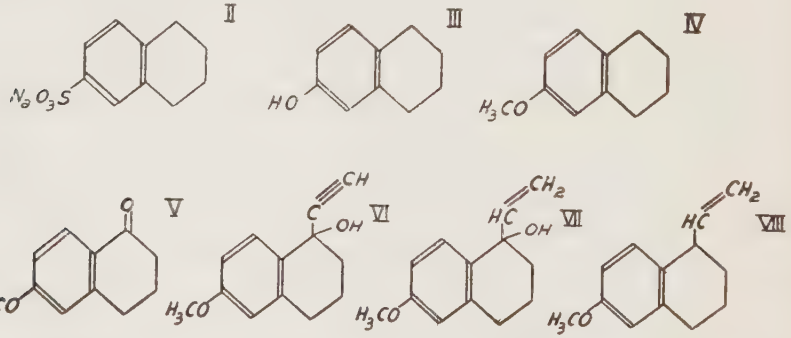
Fraktion II gab als Rohprodukt ein zunächst rotbraunes pulvriges 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon, aus dem nach Umkristallisieren aus Benzin (Kp 100—120°) gelbe Kristalle vom Smp. 185—189° (Braunfärbung) erhalten wurden. Die Analyse ergab, daß es das 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon des erwarteten Kondensationsproduktes aus Dien und Methylcyclopentenon (IA bezw. IB) war.

Das Semicarbazon der Fraktion II war weiß und bildete keine gut definierten Kristalle, es schmolz oberhalb 285° (Braunfärbung und Aufschäumen).

Nachdem also erstens die Möglichkeit der Darstellung geeigneter Dienkörper und zweitens ihre Reaktionsfähigkeit mit Methyl-cyclopentenon erwiesen war, bestand zur Durchführung der geplanten Oestronsynthese die nächste Aufgabe darin, die noch unbekannte Komponente des Systems, das 1-Vinyl-6-oxy-3,4-dihydronaphtalin



aufzubauen; der Weg, der beschritten werden sollte, ist durch die Formeln II bis VIII angedeutet.



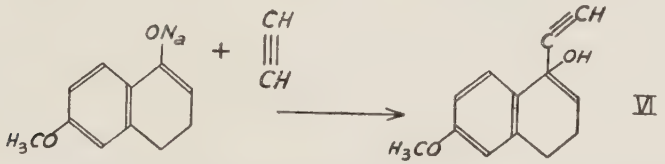
Aus dem Natriumsalz der Tetrahydro-naphtalin-sulfonsäure II sollte durch Schmelzen mit Alkali das Phenol III, nach dessen Methylierung IV und darauffolgender Oxydation zum 6-Methoxy-tetralon V sollte dieses Keton mit Acetylen kondensiert, der entstandene Aethinalkohol VI partiell hydriert VII und zum gesuchten Dien VIII dehydratisiert werden.

Die Verbindungen II bis V sind schon mehrfach in der Literatur beschrieben; der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß die Alkalischmelze des Natriumsalzes der Tetrahydro-naphtalinsulfonsäure

mit guter Ausbeute an reinem Tetrahydro-β-naphthol verlief. Dessen Methylierung erfolgte mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung und die Oxydation des 6-Methoxytetralins zum 6-Methoxytetralon wurde mit Chromsäure in Eisessig durchgeführt. Das 6-Methoxytetralon erhielt man in gelblichen Kristallen vom Smp. 78—79°, die beim längeren Stehen im Licht weiß sind, sich im Dunkeln nach mehrtägigem Stehen wieder gelb färben.

Anlagerung von Acetylen an das Natriumenolat des 6-Methoxy-tetralons.

Es lag nahe, daß die Kondensation des 6-Methoxy-tetralons mit Acetylen



VI

zur Verbindung VI unter ähnlichen Bedingungen zum Erfolg führen werde, wie das beim α-Tetralon[7]) der Fall gewesen war. Merkwürdigerweise ließ sich aber diese Kondensation lange Zeit nicht durchführen, trotz weitgehender Änderungen der Dauer und Temperatur, so daß diese Methode nach vielen vergeblichen Versuchen vorläufig verlassen wurde. Es wurde dann versucht, mit Natriumamid in Aether oder Dioxan[8]) durch mehrstündiges Kochen das Natriumenolat des 6-Methoxy-tetralons zu bilden; nach tagelangem Einleiten von Acetylen konnte aber kein Acetylenanlagerungsprodukt erhalten werden. Da auch mit Natriumacetylenid in flüssigem Ammoniak das 6-Methoxy-tetralon unverändert zurückerhalten wurde, zog man den Schluß, daß in den bisher verwandten Lösungsmitteln (Dioxan, Aether, flüssiges Ammoniak) das Natriumenolat des Methoxy-tetralons sich entweder sehr langsam bildet, oder, wenn gebildet, sehr langsam mit dem Acetylen reagiert. Im Pyridin wurde dann ein Lösungsmittel gefunden, in dem die Enolatbildung schon bei Zimmertemperatur ziemlich rasch vor sich geht[9]) und in dem das gebildete Enolat löslich ist. Aber auch diese Hoffnung, die Kondensation in Pyridin zu erreichen, erwies sich als verfrüht; denn obwohl nurmehr ein Teil des Methoxy-tetralons unverändert zurückerhalten wurde, war der andere Teil des Materials in ein undestillierbares Harz übergegangen. Zahlreiche weitere Versuche, bei

7) C. Tahsin, Diss. Würzburg 1936.
8) D. A. Peak, R. Robinson, J. Walker, Soc. 1936, I, 754 ff.
9) Während sie in Dioxan erst bei 50° einigermaßen rasch verläuft.

denen als Kondensationsmittel nicht Natriumacetylenid, sondern Kaliumacetylenid verwandt wurde, erbrachten nur das Ergebnis, daß wohl 75% des Ketons anscheinend in Reaktion getreten, aber auch sofort verharzt waren, während ein Viertel unverändert wiedererhalten wurde (vgl. Tabelle 2).

Schließlich fand man nach einer Reihe von weiteren Versuchen mit Lithiumacetylenid als Kondensationsmittel und Pyridin als Lösungsmittel doch geeignete Bedingungen, nach denen es erstmalig gelang, als Reaktionsprodukt ein blaßgelbes, zähes Öl vom Sdp., 110—140°, 0,5 mm Hg zu erhalten. Dieses Öl, aus dem sich nach mehreren Tagen weiße Kristalldrusen (Methoxy-tetralon) abschieden, zeigte zwar mit 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin noch deutliche Ketonreaktion, es gab aber mit ammoniaklischer Silbernitratlösung eine kräftige Fällung von weißem, voluminösem Silbersalz. Allerdings war die Ausbeute an reinem Aethincarbinol (Reinigung s. unten) mit nur 10% noch sehr schlecht. Zur Steigerung der Ausbeute an Acetylenanlagerungsprodukt waren noch viele Versuche notwendig, in denen die Reaktionsbedingungen — Lösungsmittel, Alkaliacetylenid, Konzentration, Druck, Temperatur und Reaktionsdauer — systematisch geändert wurden. Die Tabellen 1, 2 und 3 zeigen, wie die Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts durch die Art des Acetylenids, die Temperatur und das Lösungsmittel beeinflußt wird im Sinne der gewünschten Bildung des Aethincarbinols bezw. in Richtung verharzter Produkte.

Tabelle 1.

Kondensation mit Lithium-acetylenid.

Molverhältnis Acetylenid-Keton	Lös. Mittel	Dauer	Temperatur	Umsatz unveränd. Keton	Umsatz Aethincarbinol	Harz
2 : 1	Pyridin	25 Std.	20°	90%	5%	5%
		36 „	50—60°			
2 : 1	„	16 „	20°	90%	5%	5%
		96 „	60—80°			
4 : 1	„	16 Std.	55—60°	80%	10%	10%
		5 Tage	20°			
2 : 1	„	1½ Std.	120°	70%	3%	27%
		7½ „	100°			
2 : 1	„	16 Std.	100—120°	50%	20%	30%
		72 „	50°			
2 : 1	Dioxan	16 Std.	20°	90%	5%	5%
		96 „	50—60°			

Tabelle 2.

Kondensation mit Kalium-acetylenid.

Molverhältnis Acetylenid-Keton	Lös. Mittel	Dauer	Temperatur	Umsatz unveränd. Keton	Umsatz Aethincarbinol	Harz
2 : 1	Pyridin	40 Std.	20°	95%	—	5%
2 : 1	„	112 „	20°	60%	—	40%
2 : 1	„	120 „	20°	25%	—	75%
		30 „	40—50°	25%	—	75%
2 : 1	Dioxan	48 „	10—15°	10%	—	90%
		20 „	60°	10%	—	90%

Tabelle 3.

Kondensation mit Natrium-acetylenid.

Molverhältnis Acetylenid-Keton	Lös. Mittel	Dauer	Temperatur	Umsatz unveränd. Keton	Umsatz Aethincarbinol	Harz
2 : 1	Pyridin	60 Std.	20°	90%	—	10%
2 : 1	„	48 „	20°	90%	—	10%
		170 „	40—60°			
2 : 1	„	3 „	110°	5%	—	95%
		50 „	20°			
2 : 1	Dioxan	144 „	75°	50%	—	50%
		24 „	20°			
1,2 : 1	„	76 „	20°	75%	5%	20%
		48 „	50°			
2 : 1	„	27 „	50°	60%	20%	20%
3 : 1	„	15 „	30°	42%	38%	20%
(Methanol)		6 Tage	20°			
3 : 1	„	75 Std.	40°	43%	42%	15%
(Methanol)		36 „	20°			
3 : 1	„	72 „	50°	40%	42%	18%
(Methanol)		5 Tage	20°			

Wie schon erwähnt, bildet das Alkali-acetylenid zusammen mit Methoxy-tetralon in erster Reaktionsphase Alkalienolat und ein Mol freies Acetylen; wird nun durch Zusatz von Methanol aus überschüssigem Alkali-acetylenid ein zweites Mol Acetylen in Frei-

heit gesetzt, so wird, wenn die Reaktion in einem verschraubbaren Stahlgefäß durchgeführt wird, der Acetylendruck wesentlich erhöht. Auf diese Weise, jedoch ohne wesentliche Erhöhung der Temperatur, konnte unter Verwendung von Natrium-acetylenid als Kondensationsmittel und Dioxan als Lösungsmittel die Ausbeute an reinem Aethincarbinol von 10% auf 42% gesteigert werden. Naturgemäß läßt sich die Reaktionsgeschwindigkeit durch Steigerung der Temperatur vergrößern, doch sind durch die Eigenschaften des Reaktionsproduktes Grenzen gezogen. Während nämlich bei 45°, Methanolzusatz, 3fachem Acetylenid-Überschuß nach insgesamt 108 Stdn. Reaktionsdauer das 1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1 in einer Ausbeute von 42% erhalten werden konnte, verlief dieselbe Reaktion bei 90° und 36 Stdn. Dauer unter Verharzung der Hälfte des Materials, die andere Hälfte war unverändertes Keton (s. Tabelle 3). Im letzteren Falle zeigte das Fehlen eines Überdruckes beim Öffnen der Bombe, daß das Acetylen wohl in Reaktion getreten war, das Reaktionsprodukt sich aber weiter verändert hatte.

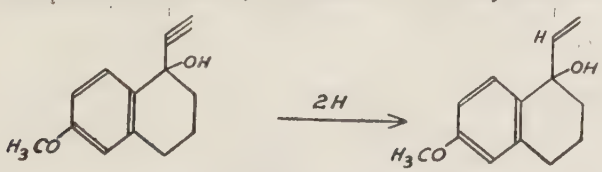
Die Anlagerung des Acetylens an Methoxy-tetralon verläuft bei 45° unter den geschilderten Bedingungen (s. auch Versuchsteil) nicht vollständig, die Hälfte des Materials ist immer noch unverändertes Keton; aus den oben genannten Gründen war aber eine Steigerung der Temperatur nicht ratsam.

Da es nicht möglich war, das 1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1 von noch unverändertem 6-Methoxy-tetralon durch Destillation zu trennen, wurde das destillierte Gemisch der beiden Körper mit Phenylhydrazin in 33%igem Eisessig umgesetzt. Nach dem Auswaschen des überschüssigen Phenylhydrazins konnte das 1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1 durch Destillation im Hochvakuum ohne Schwierigkeit vom Phenylhydrazon des 6-Methoxy-tetralons getrennt werden.

Das 1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1 ist ein gelbes, zähes, stark lichtbrechendes Öl vom Sdp. 136—144° bei 0,7 mm Hg. Die Substanz ist gegen Luft empfindlich, kann aber unter Stickstoff und in der Kälte monatelang ohne Zersetzung aufbewahrt werden. Beim Stehen an der Luft färbt sie sich von oben her braun, wobei sich in Aether unlösliche Schmieren bilden; sie ist beinahe geruchlos. Mit ammoniakalischer Silbernitratlösung bildet sie schon in der Kälte beim Anreiben ein voluminöses Silbersalz, das in allen Lösungsmitteln unlöslich ist und durch Schwefelwasserstoff in die Komponenten zerlegt werden kann. Reinigung über das Silbersalz ergab keine Änderung des Siedepunktes. Mit Mineralsäuren tritt Rot- und dann Braunfärbung ein, auch gegen Essigsäure ist das Carbinol empfindlich, weshalb die Reinigung mit essigsaurem Phenylhydrazin in möglichst kurzer Zeit erfolgen muß (s. Versuchsteil).

Die von E. D a n e und Mitarbeitern[10]) beschriebene Darstellung des 1-Aethinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalins wurde nachgeprüft, wobei im wesentlichen dieselben Ergebnisse erzielt wurden. Da aber die oben beschriebene Methode zu besseren, insbesondere die Reinheit betreffenden, Resultaten geführt hatte, wurde nach ihr weitergearbeitet.

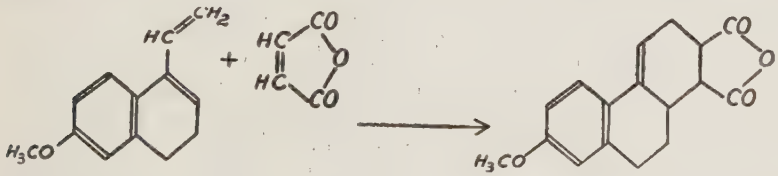
Reduktion des Aethinylcarbinols zum Vinylderivat.



Die bereits in dem Patent[11]) angegebene Reduktion von Acetylenylcarbinolen zu Vinylcarbinolen mit verkupfertem Zinkstaub erwies sich auch in diesem Fall als brauchbar. Die dort angegebene Vorschrift wurde in der Weise abgeändert, daß statt Wasser 80%iger Methylalkohol, in dem sich das Aethinylcarbinol in der Hitze löst, verwendet wurde. Das Vinylderivat wurde in einer Ausbeute von 50% als blaßgelbes dünnes Öl vom Sdp. 115—124°[12]) bei 0,4 mm Hg erhalten.

Eine wesentlich bessere Ausbeute an Vinylderivat erzielt man, wenn die Reduktion des Aethinylcarbinols mit katalytisch erregtem Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat oder Raney-Nickel durchgeführt wird; die Hydrierung geht dann sehr rasch vonstatten. In den meisten Fällen war die berechnete Menge Wasserstoff nach 130 Min. aufgenommen. Man erhielt durch Destillation im Hochvakuum ein farbloses, dünnflüssiges Öl vom Sdp. 117—128°[13]) bei 0,3 mm Hg.

Dieses Öl addiert Maleinsäureanhydrid unter deutlicher Erwärmung zum 7-Methoxy-hexahydro-phenanthren-dicarbonsäureanhydrid, das aus Dioxan in farblosen Nadeln vom Smp. 200° erhalten wurde[14]).



10) A. 532/1, 39.
11) Bayer & Co. DRP. 288 271, Frdl. 12, 58 (1914—16); F. Strauß, A. 342, 238 (1905).
12) Die Substanz ist ein Gemisch aus Vinylcarbinol und Dien.
13) Vgl. Anm. 12.
14) Es ist mit dem von E. Dane in A. 532, 49 beschriebenen Körper identisch.

Die leichte Addition von Maleinsäureanhydrid legte die Vermutung nahe, daß das bei der Reduktion des Aethinylcarbinols entstandene Vinylcarbinol bereits bei der Destillation Wasser abgespalten hat nach der Gleichung:

Diese Annahme wurde bestätigt; das erhaltene farblose Öl vom Sdp. 117—128° bei 0,3 mm Hg stellte, wie die Analyse ergab, ziemlich reines 6-Methoxy-1-Vinyl-3,4-dihydronaphtalin dar. Die Analyse zeigte weiter, daß der erhaltene Körper zu 90% aus dem Dien (VIII), zu 10% aus dem Vinylcarbinol besteht. Da aber anzunehmen war, daß bei den für die folgende Diensynthese mit Methylcyclopentenon angewandten Bedingungen (Erhitzen auf 200° während vieler Stunden) dieser geringe Anteil an Vinylcarbinol ebenfalls zum Dien dehydratisiert würde, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Diese spontane Wasserabspaltung des Vinylcarbinols zum Dien bei der Vakuumdestillation war sehr angenehm, besonders nachdem sich erwiesen hatte, daß die mit Phosphorpentoxyd in Petroläther durchgeführte Dehydratisierung[15]) sehr verlustreich verläuft.

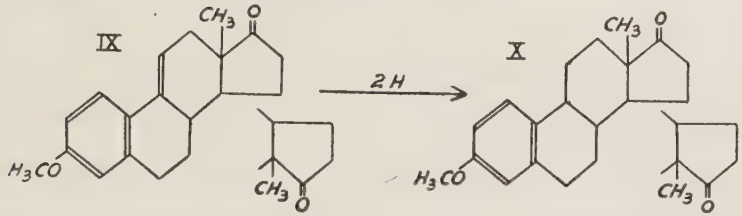
Anlagerung von 1-Methyl-cyclopenten-on-5 an 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphtalin.

Die Anlagerung von 1-Methyl-cyclopenten-on-5 an 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphtalin gelang unter denselben Bedingungen wie beim 1-Vinyl-dihydronaphtalin; die Kondensation wurde so durchgeführt, daß das Dien mit dem 5—6fachen Überschuß an Methyl-cyclopentenon in Gegenwart von Pyrogallol in einer Glasbombe unter Kohlendioxyd eingeschlossen und 23—24 Stdn. auf 200° erhitzt wurde. Die zuvor gelbe Reaktionslösung war dann rotbraun geworden, die Bombe hatte beim Öffnen keinen Überdruck. Das überschüssige Methyl-cyclopentenon wurde bei 12 mm Hg abdestilliert[16]), die weitere Destillation im Hochvakuum ergab zwischen 80—160° bei 0,02 mm Hg einen kleinen Vorlauf (Fraktion I), dann stieg das Thermometer sehr rasch und man erhielt ein gelbes, sehr zähes Öl vom Sdp. 182—212° bei 0,02 mm (Fraktion II, 50% Ausbeute an Rohprodukt).

15) Diss. C. Tahsin, Würzburg 1936.
16) wobei zu Anfang einige Tropfen Wasser übergingen.

Fraktion I gab ein tiefrotes, kristallines 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Smp. 250° (unter Zersetzung), das mit dem auf S. 3 erwähnten identisch war (Kondensation zweier Moleküle Methylcyclopentenon miteinander).

Fraktion II wurde in Methanollösung und in Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat hydriert. Nach 20 Stdn. waren nicht mehr als 30% der für die Überführung von Verbindung (IX) in (X) berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen worden. Das nach Abfil-



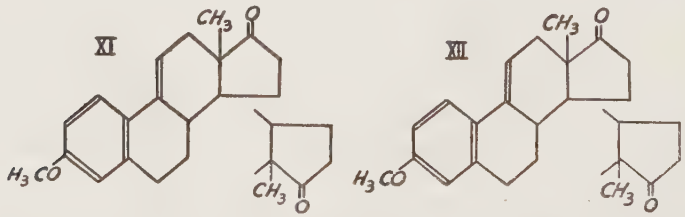
trieren des Katalysators und Abdampfen des Methanols erhaltene Öl wurde nun mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin umgesetzt. Man erhielt aus Methanol ein zunächst rotes, ölfeuchtes Rohprodukt. Nach Abtrennung der öligen Bestandteile fiel ein rotes Pulver an, aus dem mit Benzin (Kp. 100—120°) ein orangeroter Anteil extrahiert wurde. Dieser orangerote Körper wurde aus Benzin (Kp. 70—80°) an Aluminiumoxyd (Merck) adsorbiert; das dreischichtige Adsorbat wurde mit Benzin-Benzol 2 : 1 entwickelt und die gelbe unterste Schicht mit Methanol eluiert, aus dem nach dem Einengen gelbe Kristalle sich abschieden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzin (Kp. 70—80°) erhielt man ein Gemisch feiner gelber Nadeln und orange gefärbter rhombischer Prismen, die unter Rotfärbung und Aufschäumen bei 141—144° schmolzen. Die Analyse dieses Gemisches ergab die für die Verbindung $C_{25}H_{28}O_5N_4$ = 464 erwarteten Werte.

Bildung des Semicarbazons. Der große Siedepunktsintervall (182—212°) und das Vorhandensein der öligen Beimengungen, die die kristallinische Abscheidung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons erschwert hatten, ließen eine weitere Reinigung des Kondensationsproduktes, das aus Dien und Methylcyclopentenon erhalten worden war, ratsam erscheinen. Zur Isolierung der ketonischen Anteile erwies sich Semicarbazidacetat in wäßrigem Alkohl als geeignetes Reagens. Nach 6stdg. Stehen (letzte Anteile an Semicarbazon wurden noch nach 20tägigem Stehen abfiltriert), wurde das Semicarbazon als hellbraunes Pulver, nach Umkristallisieren aus Alkohol in farblosen, nicht gut ausgebildeten Kristallen vom Smp. 266° (Braunfärbung und Aufschäumen) erhalten.

Nachdem die mit verdünnter Schwefelsäure versuchte Spaltung des Semicarbazons stark verharzte Produkte ergeben hatte, erwies

sich die Spaltung mit Oxalsäure[17]) als die schonendste Methode. Auf diese Weise erhielt man nach der Abtrennung der Oxalsäure als Destillat ein blaßgelbes, sehr zähflüssiges Öl vom Siedepunkt 186—197° bei 0,03 mm; es gelang auch nach mehrwöchigem Stehen nicht, das Öl zur Kristallisation zu bringen. Die Hydrierung zur Verbindung (X), wobei also an die Doppelbindung zwischen dem 9. und 11. Kohlenstoffatom Wasserstoff addiert wird, wurde jetzt nochmals durchgeführt. Während das Rohprodukt (Fraktion II, Seite 19) nur ca. 30% der berechneten Wasserstoffmenge aufgenommen hatte, nahm die über das Semicarbazon gereinigte Verbindung jetzt 60—75% der für die Verbindung (X) berechneten Menge Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-Pariumsulfat — allerdings erst im Verlauf von 10—12 Stunden — auf. Die Analyse ergab die für die Verbindung (X) $C_{19}H_{24}O_2$ erwarteten Werte.

Entmethylierung des Methyläthers zum Phenol: Die Entmethylierung wurde durch 4½stdg. Kochen mit 60%iger Bromwasserstoffsäure in viel Eisessig am Rückfluß durchgeführt und gab als Reaktionsprodukt zunächst ein in Eisessig schwer lösliches dickes Öl. Aus dessen Lösung in Benzol wurde der phenolische Anteil durch Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge gewonnen, nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fiel das freie Phenol in Form von weißen Flocken aus. Es ließ sich im Hochvakuum bei 150—155° und 0,01 mm Hg sublimieren, wobei man einen zitronengelben festen Körper vom Smp. 60—78° erhielt. Nochmalige Sublimation veränderte weder die gelbe Farbe noch den niederen Schmelzpunkt. Man versuchte auch, die Verbindung aus Alkohol, Benzol, Aceton, Dioxan, Eisessig, umzukristallisieren; aus allen diesen Lösungsmitteln war aber nur gelbes Öl zu erhalten. Die Analyse ergab nicht die für die Verbindung (XII) $C_{18}H_{22}O_2$,



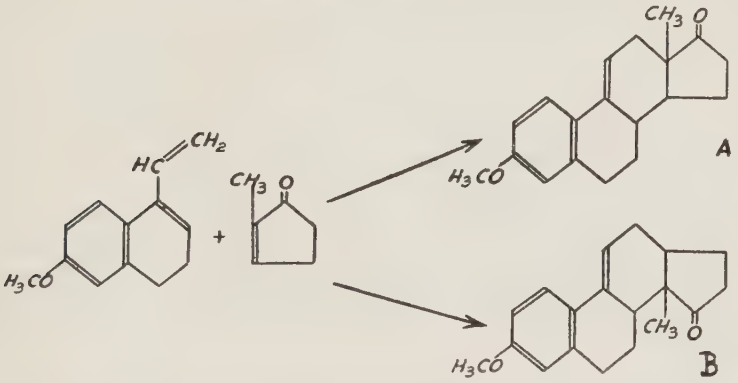
sondern die für die um 2 Wasserstoffatome ärmere Verbindung (XI) $C_{18}H_{20}O_2$ berechneten Werte. Es wurde deshalb versucht, die Substanz katalytisch zu hydrieren in Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat bezw. Raney-Nickel, doch war nach 24std. Schütteln keine Aufnahme von Wasserstoff erfolgt.

17) O. Wallach, A. 353, 293 (1907); 270, 278, 359 (1908).

Die Substanz ist löslich in verdünnter Lauge, aus der sie beim Ansäuern in weißen Flocken wieder ausfällt; ihr 2,4-Dinitro-phenylhydrazon ist orangerot gefärbt und schmilzt bei 134°. Sie wurde auf ihre physiologische Wirkung hin untersucht[18]), wobei eine östrogene Wirksamkeit von 200 γ pro Mäuseeinheit festgestellt wurde.

Struktur und Konfiguration des Kondensationsproduktes aus 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin und 1-Methyl-cyclopenten-on-5.

Wie schon oben kurz erwähnt wurde, sind bei der Diensynthese des 1-Vinyl-3,4-dihydronaphtalins wie seines Methoxyderivates mit Methylcyclopentenon eine Anzahl von Isomeren zu erwarten, wie die folgende Übersicht am Beispiel der Kondensation des 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydro-naphtalins mit Methylcyclopentenon zeigt:



Beim Typ A hat sich das Methylcyclopentenon so an das Dien angelagert, daß die seitenständige Methylgruppe des Methylcyclopentenons in dem Additionsprodukt an das Kohlenstoffatom 13 (Sterinnomenklatur) geknüpft erscheint; beim Typ B erscheint diese Methylgruppe an das Kohlenstoffatom 14 (Sterinnomenklatur) gebunden.

Über den sterischen Aufbau des durch die Diensynthese entstandenen Ringsystems läßt sich eine einigermaßen gesicherte Aussage machen insofern, als — in Analogie zu den zahlreichen Beobachtungen von K. Alder[19]) bei anderen Diensynthesen in der hydroaromatischen Reihe — auch im vorliegenden Falle cis-Verknüpfung zwischen Ring 3 und 4 anzunehmen ist.

18) Für die Ausführung des Testes danken wir der J. G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld.

19) Zusammenstellung A. Alder und G. Stein, Z. angew. Ch. 50, 510 (1937).

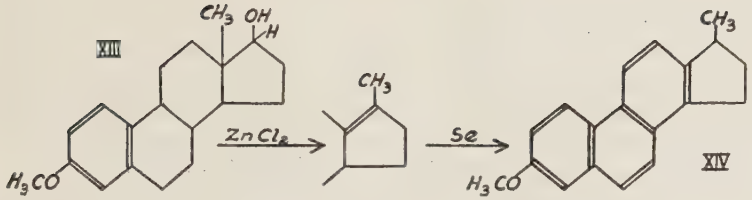
Die Betrachtung der Zahl der möglichen optischen Isomeren, die bei der Diensynthese entstehen, zeigt, daß zunächst 3 Asymmetriezentren in den Kohlenstoffatomen 8, 13 und 14 gebildet werden, zu denen nach der Hydrierung der zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11 gelagerten Doppelbindung noch ein viertes Asymmetriezentrum im Kohlenstoffatom 9 kommt, sodaß — genau wie beim natürlichen Oestron — eine Verbindung mit 4 asymmetrischen Kohlenstoffatomen vorliegt. Eine Verbindung mit 4 asymmetrischen Kohlenstoffatomen sollte normalerweise in $2^4 = 16$ Isomeren vorkommen. Da durch die Synthese des hier betrachteten Kondensationsproduktes die Ringe III und IV cis-seitig verknüpft sind, wird in diesem Falle die Konfiguration des Kohlenstoffatoms 14 durch die Konfiguration des Kohlenstoffatoms 13 zwangsläufig bestimmt. Die Zahl der hier möglichen Isomeren verringert sich dadurch auf $2^3 = 8$ Isomere des Kondensationsprodukts vom Typ A bezw. vom Typ B. Im Oestron sind die Ringe III und IV trans-seitig verknüpft; das synthetisch hergestellte Isomere hat, wie schon erwähnt, infolge seiner Bildungsbedingungen eine cis-seitige Verknüpfung dieser beiden Ringe. Da eine Veränderung der Konfiguration dieser Verbindung unter den Darstellungsbedingungen nicht wahrscheinlich ist, dürfte die oben erwähnte physiologische Wirksamkeit demzufolge nicht auf das Vorhandensein von Oestron selbst, sondern auf dessen Stereo- bezw. Strukturisomere zurückzuführen sein.

Die mikroskopische Untersuchung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons der Verbindung (X), die das Vorliegen eines Gemisches mindestens zweier Kristallarten ergab, war auch ein experimenteller Hinweis dafür, daß man es in dem Methyläther und dessen entmethyliertem Produkt mit einem Gemisch von Isomeren zu tun hatte.

Die Konstitution des Kondensationsprodukts.

Cohen, Coock und Hewett[20]) hatten am natürlichen Oestron folgende Reaktionen durchgeführt: Oestron wurde mit Natrium zum Oestradiol reduziert und dessen phenolische Hydroxylgruppe methyliert (XIII); nachdem aus dem Methyläther durch Erhitzen mit entwässertem Zinkchlorid Wasser abgespalten worden war, wurde durch Selendehydrierung das 7-Methoxy-3'-methyl-1,2-cyclopentano-phenanthren (vom Smp. 147—148,5°) XIV erhalten. Es galt nun zu prüfen, ob die bei der Diensynthese aus l-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphtalin und Methylcyclopentenon erhaltene und hydrierte Verbindung (X) nach Durchführung einer ähnlichen Reaktionsfolge sich in den von den obengenannten Autoren erhaltenen Körper überführen ließe.

20) Soc. 1935, I, S. 445.



In diesem Falle lag ja bereits der Methyläther vor, sodaß also gleich die Reduktion der Carbonylgruppe am Kohlenstoffatom 17 in Angriff genommen werden konnte. Man verwandte zur Reduktion zuerst metallisches Natrium (mit Aethylalkohol), erhielt aber neben dem gewünschten sekundären Alkohol (XII) auch eine alkalilösliche Verbindung, die sich beim Ansäuern der braunen alkalischen Lösung abschied und dadurch als Phenol erwies. Außerdem schien die Reduktion der Carbonylgruppe zur sekundären Alkoholgruppe nicht vollständig verlaufen zu sein, da der ätherlösliche Anteil noch Ketonreaktion gab; diese Methode wurde deshalb verlassen.

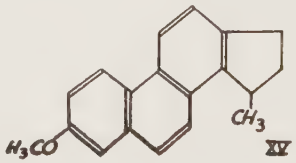
Mit Aluminiumisopropylat in Isopropylalkohol[21]) verlief die Reduktion zur Verbindung (XIII) nahezu quantitativ in 8—10 Stdn. Das erhaltene gelbe sehr zähe Öl wurde sorgfältig im Hochvakuum getrocknet und dann mit der doppelten Menge entwässerten Zinkchlorids ½ Std. auf 175° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dabei zuerst violett, dann grün und zuletzt schwarz; nach dem Lösen des Zinkchlorids in Wasser, Aufnehmen des organischen Körpers in Aether oder Benzol, erhielt man bei der Destillation ein blaugrün fluoreszierendes, in der Durchsicht rotes Öl[22]) vom Sdp. 180—197° bei 0,01 mm Hg. Dieses Öl wurde mit der doppelten Menge Selen 8½ Stdn. auf 300° erhitzt; der Geruch nach Selenwasserstoff trat sofort auf und nach 4 Stdn. konnte noch Gasentwicklung beobachtet werden. Die Destillation ergab ein zwischen 182—210° bei 0,01 mm Hg siedendes, zähes, rötliches, trübes Öl und einen braunen harten Rückstand. Das rötliche getrübte Öl konnte auch nach Tagen und Wochen nicht zur Kristallisation gebracht werden; mit der gleichen Menge Pikrinsäure wurde daraufhin die Molekülverbindung gebildet, die nach Umkristallisieren aus Methanol in Form von orangegefärbten Nadeln erhalten wurde. In Benzol löste sich die Molekülverbindung mit orangeroter Farbe. Sie wurde mit verdünnter Natronlauge zerlegt und man erhielt eine hellbraune, ölfeuchte Kristallpaste, deren Sublimation im Hochvakuum neben farblosen öligen Anteilen eine bräunliche feste Substanz (zwischen 135—138° bei 0,01 mm Hg) ergab, Smp. 60—70°. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol und Eisessig erhielt man schließlich

21) H. Lund, B. 70, 1520 (1937); C. 1937, I, 3480. T. Reichstein, Helv. 21, 176.
22) seine Lösung in Äther oder Benzol fluoreszierte ebenfalls.

schwach rosafarbene Kristalle vom Smp. 109—123°, die im Ultraviolettlicht stark fluoreszieren.

Die Analyse zeigte, daß die vorliegende Substanz die Brutto-Zusammensetzung der Verbindung (XIV u. XV) $C_{19}H_{18}O$ hat, doch gelang es nicht, den von Cohen, Coock und Hewett erhaltenen Körper daraus zu isolieren; der unscharfe Schmelzpunkt konnte infolge Substanzmangels nicht höher gebracht werden.

Die Diskussion des vorliegenden Ergebnisses in Beziehung zu der von den englischen Autoren aus natürlichem Oestron dargestellten Verbindung läßt die Deutung zu, daß man es in dem erhaltenen Körper vom Smp. 109—123° und der Bruttozusammensetzung $C_{19}H_{18}O$ mit dem Gemisch der beiden entsprechenden Isomeren zu tun hat. Es ergibt sich also, daß die Kondensation des Diens mit dem Methylcyclopentenon tatsächlich nach den beiden möglichen Richtungen verlaufen ist, wobei die beiden Strukturisomeren I A und I B gleichzeitig entstanden sind. Die von Cohen, Coock und Hewett hergestellte Substanz (XIV), schmilzt bei 147—148,5°, das nach der Herstellungsmethode mögliche Isomere, das 7-Methoxy-2'-Methyl-1,2-cyclopentanophenanthren (XV)



XV

ist noch unbekannt.

Wir sind der I.G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld, für die Überlassung von 6-Methoxytetralon zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil.

Tetrahydro-β-naphthol.

In einem dickwandigen Kupferkessel von 1 Ltr. Inhalt, der mit einer Wicklung aus Konstantandraht elektrisch geheizt werden kann, wurden 850 g Natronlauge und 130 ccm Wasser im Verlauf von 2½ Stunden auf 295° erhitzt und in diese heiße Schmelze 500 g Tetrahydro-β-napthalinsulfonsaures Natrium eingetragen. Die braune Schmelze wird unter häufigem Umrühren bei 300° gehalten; es entweicht unter Aufschäumen Tetralin, nach 4 Stdn. war Trennung in zwei Schichten eingetreten, die obere Schicht war sehr zähflüssig geworden, die untere bestand aus einer dunkelbraunen dünnflüssigen Schmleze. Nach insgesamt 9 Stdn. wurde die ganze Masse in eine Wanne entleert, wo sie sofort zu braunen Klumpen erstarrte. Nach Lösen in 6 Ltr. Wasser unter Einleiten von Dampf wurde die braune Lösung mit 2 Ltr. konzentrierter Salzsäure versetzt, bis Geruch nach Schwefeldioxyd auftrat. Die Farbe der Lösung schlug in hellbraun um, das Gemisch erwärmte sich ziemlich stark, wobei sich ein braunes Öl absetzte. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Öl abgetrennt und die wäßrige Lösung wiederholt mit Aether und Benzol extrahiert. Die vereinigten Aether-Benzollösungen ergaben nach dem Trocknen mit Calciumchlorid bei der Destillation 153 g gelbliches Öl vom Siedepunkt 150—152° bei 15 mm Hg; es erstarrt rasch zu blaßgrünen Kristallen vom Smp. 57,5°; Ausbeute 48,6% der Theorie.

6-Methoxy-tetralin.

300 g Tetrahydro-β-naphthol wurden in 1,5 Ltr. Wasser und 126 g Natronlauge gelöst. In die grüne, auf 10° gekühlte Lösung werden dann langsam im Verlauf von 2 Stdn. 100 g Dimethylsulfat[23]) unter kräftigem Rühren eingetropft; die Temperatur muß bei 10° gehalten werden, solange das Dimethylsulfat zufließt. Dann wurde noch weitere 6 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt, worauf sich das methylierte Produkt oben als hellbraune Schicht abschied. Nach dem Ausäthern, Trocknen mit Calciumchlorid, Einengen des Aethers ergab die Destillation 277 g farbloses Öl von angenehmem Geruch; Siedepunkt 130 bis 135° bei 16 mm Hg.

Ausbeute: 85,5% der Theorie.

23) F. Ullmann, A. 327, 114 (1903).

6-Methoxy-tetralon.

277 g Methoxytetralin wurden in 1000 ccm Eisessig gelöst; in diese Lösung ließ man im Verlauf von 6 Stdn. eine Lösung von 300 g Chromtrioxyd in 100 ccm Wasser und 750 ccm Eisessig zutropfen, wobei die Mischung auf einer Temperatur von 0—5° gehalten wurde. Nach 2stdg. Rühren und Stehenlassen über Nacht hatte die Reaktionsmischung eine violettgrüne Farbe angenommen und war ziemlich ölig geworden. Der Eisessig wurde bei 70° und 100 mm Hg abdestilliert und der zähe violette Rückstand mit 2 Ltr. 20%iger Salzsäure versetzt, 6mal mit je 300 ccm Aether extrahiert, der Aether mit Natriumbicarbonat entsäuert und mit Wasser nachgewaschen; nach dem Trocknen mit Calciumchlorid ergab die Destillation (ohne jeden Vorlauf an Methoxytetratalin) 188 g gelbes Öl vom Siedepunkt 170—173° bei 15 mm Hg, das in der Vorlage größtenteils erstarrte. Nach Stehen über Nacht wurden die öligen Beimengungen abgesaugt und die Kristalle zweimal aus Benzin (Kp. 70—80°) umkristallisiert; man erhielt 130 g reines, gelbliches 6-Methoxytetralon vom Smp. 76,5—78°.

Ausbeute: 42,6% der Theorie.

Analyse.

Substanz: 32,4 mg; CO_2: 89,0 mg; H_2O: 19,5 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 75,0%	C = 74,92%
H = 6,8%	H = 6,74%

$C_{11}H_{12}O_2$ = 176.

1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1.

Eine Lösung von 176 g 6-Methoxytetralon (1 Mol) in 500 ccm trockenem Dioxan wurde in einer Stahlbombe (Fassungsvermögen 1330 ccm) bei Zimmertemperatur mit Acetylen gesättigt und mit 144 g feinst gepulvertem Natriumacetylenid versetzt; in die Bombe wurde dann ein langes Reagensglas mit 37,5 ccm Methanol so eingesetzt, daß das Methanol nicht auslaufen konnte, solange die Bombe noch aufrecht stand. Die Bombe wurde verschlossen und 72 Stdn. bei 45° und weitere 36 Stdn. bei 20° geschüttelt. Beim Öffnen war noch mäßiger Überdruck vorhanden; der rotbraune Inhalt wurde in einen 1 Ltr. Fraktionierkolben entleert und das Dioxan bei einer Badtemperatur von 50° und 40 mm Hg abdestilliert. Der zähe, graubraune Rückstand wurde mit 350 ccm gesättigter Ammonchloridlösung, die in Anteilen von je 50 ccm im Verlauf einer halben Stunde zugegeben wurde, unter Eiskühlung gelöst, wobei einerseits unzersetztes Natriumacetylenid unter lebhafter

Gasentwicklung und Erwärmung in Lösung ging, andererseits das Reaktionsprodukt sich als braune, zähe Paste abschied. Nach 5maligem Ausschütteln mit Aether war dieser zuletzt farblos, die wäßrige Lösung blieb braun. Die vereinigten, rotvioletten Aetherlösungen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, bis 50° bei 12 mm Hg eingeengt und im Hochvakuum destilliert. So erhielt man 166 g blaßgelbes, dickflüssiges Öl vom Sdp. 136—144° (Hauptmenge 140°) bei 0,6 mm Hg und 24 g braunen Rückstand, der nicht mehr zu destillieren war. Das blaßgelbe Öl bestand aus einem Gemisch von 6-Methoxytetralon und 1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1.

Zur Reinigung des Carbinols und Abtrennung von unverändertem Keton wurde zu obigem Destillat (166 g) eine Lösung von 83 g frisch destilliertem Phenylhydrazin in 160 ccm 33%iger Essigsäure gegeben, kräftig umgeschüttelt, wobei unter leichter Erwärmung sich das Öl zuerst löste; nach wenigen Sekunden fiel das Phenylhydrazon als orangegelbes, schweres Öl aus. Man ließ noch 20 Minuten stehen und nahm dann das Öl in 1 Ltr. Aether auf. Die Aetherlösung wurde nun so oft mit je 100 ccm 33%iger Essigsäure gewaschen, bis in der wäßrigen Lösung auf Zusatz von Aceton kein Phenylhydrazin mehr nachzuweisen war. Dabei trübte sich die wäßrige Schicht beim jedesmaligen Zusatz von verdünnter Essigsäure (Säureempfindlichkeit des Carbinols!); nach 6maligem Auswaschen war die Acetonprobe negativ. Die Hauptmenge der im Aether gelösten Essigsäure wurde durch zweimaliges Waschen mit Wasser entfernt; dann wurde mit Natriumbicarbonat neutralisiert, mit Natriumsulfat getrocknet, bis 50° und 12 mm Hg eingeengt und im Hochvakuum destilliert; man erhielt ohne Vorlauf 85 g blaßgelbes, zähflüssiges Öl vom Siedepunkt 145—149° bei 0,7 mm.

Ausbeute: 42% der Theorie.

Analyse.

Substanz: 5,157 mg; CO_2: 14,635 mg; H_2O: 3,270 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 77,2%	C = 77,43%
H = 6,9%	H = 7,10%

$C_{13}H_{14}O_2$ = 202.

1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin.

20,2 g (0,1 Mol) 1-Aethinyl-6-methoxy-tetral-ol-1 wurden in 90 ccm reinem Methanol gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator hydriert. Nach 135 Minuten war die berechnete Menge von 2550 ccm Wasserstoff aufgenommen, gegen Ende erfolgte die Wasserstoffaufnahme langsamer. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die gelbe Lösung bis 30° und

12 mm Hg eingeengt und nach Zusatz von 0,5 g Pyrogallol im Hochvakuum destilliert. Man erhielt
(Fraktion I) 14,0 g blaßgelbes Öl vom Siedepunkt 117—128° bei 0,6 mm Hg.
(Fraktion II) 1,9 g blaßgelbes Öl vom Siedepunkt 127—138° bei 0,6 mm Hg und 4,3 g rotbraunen Rückstand, undest. Harz.

Fraktion I ist, wie die Analyse zeigte, nicht das erwartete 1-Vinyl-6-methoxy-tetral-ol-1, sondern ziemlich reines 1-Vinyl-methoxy-3,4-dihydronaphthalin, das durch Wasserabspaltung bei der Destillation entstanden ist.

Fraktion II gibt noch deutliche Acetylenreaktion auf Zusatz von ammoniakalischer Silbernitratlösung, sie besteht aus einem Gemisch von Aethinyl- und Vinylcarbinol.

Analyse (Fraktion I).

Substanz: 4,861 mg; CO_2: 14,735 mg; H_2O: 3,380 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 83,8%	C = 82,70%
H = 7,5%	H = 7,78%

$C_{13}H_{14}O$ = 186.

Anlagerung von 1-Methyl-cyclopenten-on-5 an 1-Vinyl-3,4-dihydronaphthalin.

15 g 1-Vinyl-3,4-dihydronaphthalin wurden mit 50 g frisch destilliertem Methylcyclopentenon und 0,5 g Pyrogallol unter Stickstoff in einer Glasbombe eingeschlosesn und 22 Stunden auf 200° erhitzt. Die Bombe hatte beim Öffnen keinen Überdruck, die Reaktionslösung war rotbraun gefärbt. Das überschüssige Methylcyclopentenon wurde zwischen 45—85° bei 12 mm Hg abdestilliert (Fraktion I 39,4 g); zwischen 85—110° und 12 mm gingen 3,2 g farbloses Öl über (Fraktion II, gibt mit Maleinsäureanhydrid keine Erwärmung). Die weitere Destillation im Hochvakuum ergab zwischen 60 bis 125° bei 0,05 mm Hg 0,3 g blaßgelbes Öl (Fraktion III, Kondensationsprodukt aus 2 Molekülen Methylcyclopentenon); endlich erhielt man zwischen 125—200° bei 0,05 mm 2,3 g gelbes, sehr zähes Öl (Fraktion IV, Hauptmenge bei 160—180°/0,05 mm Hg). Der Rückstand (12 g) bestand aus braunem, undestillierbarem Harz.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von Fraktion III: (Kondensationsprodukt aus 2 Molekülen Methylcyclopentenon).

0,6 g (Fraktion III) wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit der Lösung von 0,5 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-chlorhydrat in 10 ccm Methanol versetzt; es erfolgte sofort Abscheidung eines dunkelroten, kristallinischen Niederschlags, der nach 2 Std. abfil-

triert, mit Methanol gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert wurde; das auf diese Weise erhaltene Hydrazon (0,15 g) kristallisierte in tief roten glänzenden Nadeln vom Smp. 248—250° (Aufschäumen).

Analyse.

Substanz: 39,11 mg; CO_2: 84,2 mg; H_2O: 15,7 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 58,7%	C = 58,73%
H = 4,9%	H = 4,79%

$C_{18}H_{20}O_5N_4$ = 372.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von Fraktion IV: (Kondensationsprodukt Dien und Methylcyclopentenon).

0,5 g (Fraktion IV) wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,4 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-chlorhydrat in 10 ccm Methanol versetzt. Aus der rotbraun gefärbten Lösung schied sich bald ein zunächst öliger, rotbrauner Körper ab, der später erstarrte (0,8 g). Dieser wurde getrocknet und danach mit Benzin (Kp. 100—120°) extrahiert; aus der gelben Benzinlösung wurden 0,1 g gelbe Prismen (I) vom Smp. 185—189° (Braunfärbung und Gasentwicklung) erhalten. Der Rest ließ sich aufteilen in einen rotbraunen Lack (0,5 g) und ein amorphes, rotbraunes Pulver (0,2 g), die verworfen wurden.

Analyse (I, gelbe Prismen).

Substanz: 24,9 mg; CO_2: 61,1 mg; H_2O: 11,9 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 66,7%	C = 66,78%
H = 5,6%	H = 5,33%

$C_{24}H_{24}O_4N_4$ = 432.

Semicarbazon von Fraktion IV.

2 ccm einer aus 1 g Semicarbazidchlorhydrat und 1 g Kaliumacetat in 6 ccm H_2O bereiteten Lösung wurden mit 0,5 g von Fraktion IV versetzt; mit 15 ccm Methanol brachte man alles in Lösung, aus der sich nach 12 Stdn. an der Wand farblose glitzernde Kristallnadeln abschieden. Nach 24 Stdn. waren daneben zu kugeligen Rosetten verwachsene Warzen erschienen; der ganze Niederschlag wurde nach 48 Stdn. abfiltriert, man erhielt 0,12 g farblose, schlecht ausgebildete Kristalle, die oberhalb 285° unter Braunfärbung und Aufschäumen schmolzen.

Anlagerung von Maleinsäureanhydrid an 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin.

0,8 g 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin wurden mit 0,5 g fein gepulvertem Maleinsäureanhydrid versetzt; das Anhydrid löste sich leicht auf, nach wenigen Sekunden färbte sich das Gemisch gelbbraun und erwärmte sich auf 55°, es wurde noch einige Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen erstarrte das Gemisch zu einem hellbraunen Kristallkuchen. Dieser wurde mit 6 ccm Aether versetzt, worauf sich farblose Nadeln abschieden. Die Mutterlauge war gelb gefärbt. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Dioxan erhielt man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 200°.

Analyse.

Substanz: 8,894 mg; CO_2: 12,790 mg; H_2O: 0,440 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 71,83%	C = 71,57%
H = 5,63%	H = 5,59%

$C_{17}H_{16}O_4$ = 284.

Anlagerung von Methyl-cyclopentenon an 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin.

a) Bildung des Kondensationsprodukts.

15 g 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin wurden mit 118 g frisch destilliertem Methylcyclopentenon und 0,75 g Pyrogallol unter Kohlendioxyd in einem Glasrohr eingeschlossen und 23½ Stdn. auf 200—205° erhitzt. Beim Öffnen hatte die Bombe keinen Überdruck. Die zuvor blaßgelbe Reaktionslösung war jetzt rotbraun gefärbt; sie wurde destilliert und ergab:

Fraktion I von 49—56° bei 12 mm Hg 1 g Wasser und 103 g blaßgelbes dünnes Öl (Methylcyclopentenon);

Fraktion II von 54—160° (Hauptmenge 100—135°) 4,6 g blaßgelbes Öl bei 0,01 mm (gibt mit Maleinsäureanhydrid keine Erwärmung, s. S. 28);

Fraktion III von 185—220° bei 0,01 mm (Hauptmenge 189—192°) 11,1 g gelbes, sehr zähflüssiges Öl (Additionsprodukt Dien und Methylcyclopentenon);

Fraktion IV 13,7 g undest. braunes Harz.

Da die Fraktion III noch Pyrogallol enthielt, wurde dieses durch Schütteln der ätherischen Lösung von Fraktion III mit verdünnter Natronlauge abgetrennt; nach 5maligem Auswaschen mit Natronlauge blieb diese dann farblos, die Aetherlösung wurde getrocknet, eingeengt und zuletzt im Hochvakuum getrocknet, es ergaben sich 10,4 g gelbes sehr zähes Öl.

b) Semicarbazon.

Das Reagens wurde in der Weise bereitet, daß 20 g Semicarbazidchlorhydrat und 20 g Kaliumacetat in 60 ccm Wasser und 20 ccm Alkohol gelöst wurden. Dieses Reagens gab man zu einer Lösung von 15 g Additionsprodukt in 30 ccm Alkohol, worauf sich ein braunes Öl abschied. Um alles vollends in Lösung zu bringen, wurden noch 20 ccm Alkohol zugesetzt und man erhielt so eine klare, hellbraune Lösung. Da sich nach 1stdg. Stehen nichts abgeschieden hatte, wurden 8 ccm Wasser tropfenweise zugegeben, bis eben eine schwache, milchige Trübung aufgetreten war. Nach 2 Stdn. hatten sich an der Glaswand hellbraune Nadeln abgesetzt, nach weiteren 20 Stdn. war die Abscheidung des Semicarbazons in Form großer,, nadeliger Warzen im wesentlichen beendet (nach 22 Tagen konnte noch Semicarbazon abfiltriert werden). Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser von 50° gewaschen und getrocknet (trockenes Rohprodukt 14,1 g), aus 200 ccm Alkohol umkristallisiert, zur Entfernung anhaftender bräunlicher öliger Anteile mit Petroläther zweimal übergossen, scharf abgesaugt und getrocknet; so erhielt man 9 g farblose, schlecht ausgebildete Kristalle, die oberhalb 266° unter Braunfärbung und Aufschäumen schmolzen.

Analyse.

Substanz: 4,833 mg; CO_2: 12,345 mg; H_2O: 3,250 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 70,38%	C = 69,68%
H = 7,91%	H = 7,52%

Substanz: 3,011 mg; N_2: 0,324 ccm bei 24,5° und 762 mm Hg.

Ber.:	Gef.:
N = 12,31%	N = 12,39%

$C_{20}H_{27}O_2N_3$ = 341.

c) Spaltung des Semicarbazons und Hydrierung.

6,4 g Semicarbazon wurden in 100 ccm Dioxan und 2 ccm Wasser in der Hitze gelöst und mit 15 g Oxalsäure versetzt. Die Mischung wurde 25 Minuten am Rückfluß gekocht und dann das Dioxan bis auf 20 ccm abdestilliert; der braune Rückstand, aus dem das Semicarbazidoxalat teilweise auskristallisierte, wurde mit 60 ccm Wasser gelöst, worauf sich ein braunes Öl abschied. Nun wurde zweimal mit je 30 ccm Benzol extrahiert, die Benzollösung mit Natriumbicarbonat entsäuert, mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet (3,8 g). In Methanol gelöst wurde die Substanz in Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat hydriert; die für die Absättigung einer Doppelbindung berechnete Menge Wasser-

stoff war zu 75% nach 10—12 Stdn. aufgenommen. Dann wurde im Hochvakuum destilliert und man erhielt 3,2 g gelbes, zehr zähes Öl vom Siedepunkt 186—197° bei 0,03 mm Hg.

Analyse.

Substanz: 4,896 mg; CO_2: 14,400 mg; H_2O: 3,550 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 80,28%	C = 80,24%
H = 8,45%	H = 8,14%

$C_{19}H_{24}O_2$ = 284.

d) 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

0,5 g (Fraktion III) wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,33 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-chlorhydrat in 4 ccm Methanol bei Zimmertemperatur versetzt und auf dem Wasserbad kurz erwärmt. Nach dem Abkühlen schied sich ein flockiger, orangefarbener Niederschlag und ein roter, teigiger Klumpen ab, der nach Stehen über Nacht ebenfalls erstarrte. Nach Abfiltrieren und Trocknen im Hochvakuum bei 50° erhielt man 0,65 g des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons vom Smp. 78—80°. Dieses orangerote Pulver wurde in 200 ccm Benzin (Kp. 70—80°) zur Hälfte gelöst (ungelöst blieben 0,2 g tiefrote Kristalle neben 0,1 g rotem Lack) und an Aluminiumoxyd (Merck) adsorbiert. Die Säule zeigte nach dem Entwickeln mit Benzin-Benzol 2 : 1 oben einen rotbraunen Ring, dann eine orangerote und unten eine orangegelbe breite Schicht; es wurde soweit entwickelt, bis die gelbe Schicht beinahe vollständig ausgewaschen war, der letzte Teil wurde mit Methanol eluiert, die Benzin- und Methanollösungen vereinigt und die Lösungsmittel größtenteils abgedampft. Die nach Stehen über Nacht abgeschiedenen gelben Kristalle wurden abgesaugt, man erhielt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzin (Kp. 70—80°) ein Kristallgemisch, das aus feinen gelben Nadeln und orangefarbenen rhombischen Prismen bestand, Smp. 141—144° unter Rotfärbung und Zersetzung. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 60° 4 Stdn. getrocknet.

Analyse.

Substanz: 4,126 mg; CO_2: 9,775 mg; H_2O: 2,200 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 64,66%	C = 64,64%
H = 6,03%	H = 5,97%

Substanz: 2,285 mg; N_2: 0,238 ccm bei 19° und 759 mm Hg.

Ber.:	Gef.:
N = 12,07%	N = 12,16%

$C_{25}H_{28}O_5N_4$ = 464.

Entmethylierung zum Keto-Phenol.

Eine Lösung von 3,4 g Methyläther in 185 ccm Eisessig wurde mit 25 ccm 60%iger Bromwasserstoffsäure versetzt und am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe der Bromwasserstoffsäure wurde die Lösung sofort braun, nach einigen Minuten begannen sich Tropfen eines braunen Öls auf der Flüssigkeit abzuscheiden. Nach 4½stündigem Erhitzen am Rückfluß ließ man erkalten, extrahierte die braune Lösung 3mal mit Benzol und wusch die vereinigten Benzollösungen mit Wasser nach. Die phenolischen Anteile entzog man dem Benzol durch 3maliges Schütteln mit je 30 ccm verdünnter Natronlauge, wobei sich die Lauge braun färbte, während die zuvor braune Benzollösung gelb gefärbt war. Aus den vereinigten alkalischen Lösungen fiel das Phenol beim vorsichtigen (Kühlung) Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure in weißen Flocken aus; diese wurden abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet (2,3 g). Die Sublimation im Hochvakuum bei 0,03 mm ergab zwischen 90—150° ein gelbes, stark riechendes Öl (0,3 g), zwischen 150—155° erhielt man 1,5 g zitronengelbes Pulver vom Smp. 60—78°. Eine zweite Sublimation ergab dasselbe Produkt ohne Veränderung der Farbe und ohne Verbesserung des Schmelzpunktes. Physiologische Wirksamkeit s. S. 12.

Analyse.

Substanz: 5,156 mg; CO_2: 15,210 mg; H_2O: 3,370 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 80,59%	C = 80,48%
H = 7,46%	H = 7,31%

$C_{18}H_{20}O_2$ = 268.

7-Methoxy-x'-methyl-cyclopentanophenanthren.

a) Reduktion des Methyläthers.

2,5 g Methyläther wurden in 40 g trockenem Isopropylalkohol gelöst, mit einer Lösung von 7,5 g Aluminiumisopropylat in 30 ccm Isopropylalkohol versetzt und langsam über einen 30 ccm Fraktionieraufsatz das Aceton-Isopropylalkohol-Gemisch abdestilliert; die Destillationsgeschwindigkeit wurde so eingehalten, daß pro Minute ein Tropfen überging. Nach 3 Stdn. wurden 30 ccm trockener Isopropylalkohol zugegeben und weiter mit derselben Geschwindigkeit destilliert. Der Endpunkt der Reduktion wurde daran erkannt, daß 5 ccm des aufgefangenen Destillats mit 3 ccm einer Lösung von 0,1 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazinchlorhydrat in 100 ccm 2 n HCl keine Fällung mehr gaben; dies war nach 10 Stdn. erreicht. Die Hauptmenge des Isopropylalkohols wurde bei 50° und unter vermindertem Druck entfernt, die Aluminiumverbindungen unter Kühlung mit ver-

dünnter Schwefelsäure versetzt, bis alles gelöst war. Das abgeschiedene braune Öl wurde in Aether aufgenommen, der Aether getrocknet und abgedampft, nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100° erhielt man 2,4 g gelbes zähes Öl (Ketonreaktion negativ).

b) Wasserabspaltung.

Diese 2,4 g wurden mit 6 g entwässertem Zinkchlorid ½ Std. auf 170—175° erhitzt; bei 130° färbte sich der Brei violett, dann grün und schließlich schwarzbraun, zugleich kondensierten sich im Steigrohr Wassertröpfchen. Nach dem Erkalten wurde der zähe, klebrige, schwarzbraune Rückstand mit Wasser und Aether gelöst, die wäßrige Lösung war hellbraun, die ätherische Lösung war in der Durchsicht gelbbraun und fluoreszierte in der Draufsicht bläulichgrün. Die Aetherlösung ergab nach dem Trocknen mit Calciumchlorid, Einengen und Destillieren im Hochvakuum 1,4 g gelbes, sehr zähes Öl vom Sdp. 180—197° bei 0,01 mm Hg.

c) Selendehydrierung.

Diese 1,4 g wurden mit 3 g Selen in einem 50 ccm Kölbchen mit aufgesetztem Steigrohr 8½ Stdn. auf 300° erhitzt. Der rettichartige Geruch nach Selenwasserstoff trat sofort auf, der Schmelze entstiegen Gasblasen. Nach 5 Stdn. war die Gasentwicklung im wesentlichen beendet, es hatten sich zwei Schichten gebildet, unten geschmolzenes schwarzes Selen, oben gelbes Öl, im Steigrohr hatte sich wenig gelbes Kondensat abgesetzt. Das Öl wurde in Aether aufgenommen, die Aetherlösung zeigte starke blaugrüne Fluoreszenz. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Calciumchlorid und Einengen erhielt man bei der Destillation 0,7 g rotes, trübes, zähes Ö vom Sdp. 182—210° bei 0,01 mm Hg, undestillierbarer Rückstand 0,6 g.

Zu diesen 0,7 g wurden 0,7 g Pikrinsäure gegeben, nach Zusetzen von 4 ccm Methanol und Erwärmen auf dem Wasserbad löste sich alles mit intensiv roter Farbe. Man ließ erkalten und konnte nach 2 Stdn. orangerote Kristalle abfiltrieren. Zur Entfernung der dunkelroten öligen Beimengungen wurde die Molekülverbindung wiederholt mit einigen ccm Methanol gewaschen, das mit Pikrinsäure gesättigt war. Schließlich wurde noch mit etwas Petroläther übergossen, scharf abgesaugt, worauf man 1,150 g orangefarbenes staubfeines Pulver erhielt. Nach Umkristallisieren aus Methanol bildete die Molekülverbindung orangefarbene Nadeln (940 mg), welche in 20 ccm Benzol gelöst mit 20 ccm verd. Natronlauge versetzt wurden. Die wäßrige alkalische Lösung färbte sich intensiv gelb, während die Benzollösung nach zweimaligem Waschen mit Wasser gelblich gefärbt blieb. Die Benzollösung wurde mit Calciumchlorid ge-

trocknet, eingeengt und der Rückstand bei 100° im Hochvakuum getrocknet. So erhielt man 320 mg einer hellbraunen ölfeuchten Paste; nach Abstreichen auf dem Tonteller wurden nach 2 Tagen 205 mg bräunliche, weiche Kristalle wiedergewonnen, welche sublimiert wurden. Durch Sublimation erhielt man bis 135° (0,01 mm Hg) ein getrübtes dickes Öl, das abgestrichen wurde. Zwischen 135—138° (0,01 mm Hg) setzten sich am Sublimationseinsatz 80 mg eines bräunlichen festen Körpers vom Smp. 60—70° ab, der nach Umkristallisieren aus Alkohol 45 mg bräunlich gefärbte Kristalle vom Smp. 100—112° ergab. Diese wurden zur Entfernung einer bräunlichen öligen Beimengung mit wenig Petrolaether gewaschen und dann aus Eisessig umkristallisiert, (23 mg schwach rosafarbene Blättchen vom Smp. 109—122°); nochmals aus Alkohol umkristallisiert 8 mg schwach rosafarbene Blättchen vom Smp. 100—123°. Die Substanz wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet, sie zeigte im Ultraviolettlicht starke bläuliche Fluoreszenz, im Tageslicht hatte sie einen schwach rosafarbenen Schimmer.

Analyse.

Substanz: 4,186 mg; CO_2: 13,355 mg; H_2O: 2,520 mg.

Ber.:	Gef.:
C = 87,0%	C = 87,01%
H = 6,9%	H = 6,74%

$C_{19}H_{18}O$ = 262.

Lebenslauf.

Ich, Kurt Franz Carl W u n d e r l i c h, wurde geboren am 16. November 1910 zu Ulm a. d. Donau als Sohn des Fabrikanten Carl Wunderlich und seiner Ehefrau Irene, Dr. phil., geb. Schwarz. Nach dem Besuch der Elementarschule Ulm trat ich in das humanistische Gymnasium Ulm ein, wo ich im Februar 1929 das Zeugnis der Reife erhielt. Da ich beabsichtigte, Maschineningenieur zu werden, arbeitete ich ein Jahr bei der C. D. Magirus A. G. Ulm als Praktikant, wo ich sämtliche Werkstätten des Betriebes wie Lehrwerkstätte, Motorenbau, Schmiede, Getriebebau, Modellschreinerei, Eisengießerei, Härterei, Dreherei, Prüfstand und Einfahrabteilung durchlief. Anschließend studierte ich zwei Semester Maschinenbau an der Technischen Hochschule München. Im Sommer 1931 begann ich mit dem Studium der Chemie; nach dem Besuch der Universitäten Graz und Freiburg i. Breisgau kam ich im Wintersemester 1935/36 an die Universität Würzburg, wo ich am 15. Februar 1936 das erste Verbandsexamen, am 15. April 1937 das zweite Verbandsexamen ablegte. Im SS. 1937 war ich als Assistent im chemischen Praktikum für Mediziner tätig.

Vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 24. April 1937 bis zum 18. März 1939 ausgeführt.

Würzburg, im April 1939.